

Title	膵炎発生因子としての食餌性脂質の意義
Author(s)	竹中, 正文
Citation	日本外科宝函 (1977), 46(2): 141-155
Issue Date	1977-03-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/208174">http://hdl.handle.net/2433/208174</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 膵炎発生因子としての食餌性脂質の意義

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）

竹 中 正 文

〔原稿受付：昭和52年1月10日〕

## The Role of Dietary Fat as a Etiological Factor of Acute Pancreatitis

by

MASAFUMI TAKENAKA

The 2nd Department of Surgery, School of Medicine,  
Kyoto University (Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

There have been postulated many etiological factors in pancreatitis and gallstone, especially cholesterol stones, is generally accepted as a leading factor, but the mechanism by which pancreatitis is caused is not clear.

Recent studies of our laboratory revealed that essential fatty acid (EFA) deficient diet diminishes the stability of the pancreatic acinar cells. With this background, this study was performed to show that susceptibility to the pancreatitis and its severity is influenced by the quality of dietary fat.

Golden hamsters were fed on EFA deficient diet or EFA rich diet for three weeks, then experimental acute pancreatitis was induced. Canulating a fine polyethylen tube to common bile duct via gallbladder, 0.2c.c. of saline which contained 1500 BAEE unit Trypsin and 1.5% Taurocholate sodium was injected at 25 cm H<sub>2</sub>O.

Twelve hours after induction, every 16 animals of two diet groups were sacrificed. At this time all animals of both groups were alive. Twenty four hours after induction, 12 animals of EFA deficient diet group and of EFA rich group were autopsied. Four animals of EFA deficient diet group were dead, but only one animals of EFA rich diet group died within 24 hours. At autopsy, macroscopic pancreatic lesion of EFA deficient diet group was apperently severer compared with that of EFA rich diet group. Ascitic fluid was observed more frequently in EFA deficient diet group and its colour was sanguinous in almost cases.

Fat necrosis was found with higher incidence and was more widespread in EFA deficient diet group.

---

Key words : Pancreatitis, Essential Fatty Acid

Present address : The 2nd Department of Surgery, School of Medicine, Kyoto University,  
Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

Lipolytic activity of abdominal adipose tissue was examined. Three hours after induction of pancreatitis, only EFA deficient diet group showed increased activity.

Amylase level in serum, urine and ascitic fluid was apparently higher in EFA deficient diet group after 12 and 24 hours after induction.

On the histologic examination, all specimen showed pancreatitis. In the EFA rich diet group, almost cases remained to show interstitial edema and cell infiltration but in the EFA deficient diet group, parenchymal necrosis accompanied hemorrhage was dominant.

These results indicate that increased susceptibility to pancreatitis is induced by EFA deficient diet and in such condition pancreatitis progresses to sever form easily.

## 結 言

今日、急性膵炎については数多くの臨床的な原因論が論ぜられている<sup>1-5)</sup>。その中でも胆石を原因とする説は欧米において最も重要な因子の1つとされている<sup>6-7)</sup>。その胆石、特にコレステロール系石の発生に関しては、食餌性因子の重要性を説く多くの研究があり<sup>8)</sup>、教室においても不可欠脂酸を殆んど含まないバター脂の如き動物性脂質をハムスターのような試験に投与することにより極めて高率にコレステロール系石をその胆嚢内に形成せしめることに成功し、それが不可欠脂酸の欠乏や代謝異常に起因していることを確認して来た<sup>9-19)</sup>。一方、急性膵炎の発生と脂質の摂取過多についても臨床的にはよく知られていることであるが、これは膵炎の成因と脂質代謝との関連性を十分に示唆するものであり、これらの2つの事実から著者らは急性膵炎の発生とコレステロール系胆石の形成がある共通の原因を有するものではないかと推測するに至り、さきに教室の山崎は胆石形成食(不可欠脂酸欠乏食)をハムスターに投与飼育し、その膵腺細胞の膜安定性が対照群に比し有意の低下を示すに至っていることを明らかにした<sup>20)</sup>。又同じく小山はこのような試験の膵組織の総脂質及びリン脂質の脂酸構成比を分析し、それが明らかに食餌中の脂質の影響を受けている事実を明らかにし、更にコレステロール系胆石患者の膵腺細胞の膜安定性が他疾患患者のそれに比し低下している事実及びその膵組織の総脂質及びリン脂質の脂酸構成比が不可欠脂酸の欠乏及至代謝障碍の存在を示す事実をも明らかにした<sup>21)</sup>。このようにして不可欠脂酸の欠乏や代謝障碍が膵腺細胞の膜構成因子の異常をもたらし、それによって膜抵抗性の低下が招来され、何らかの膵侵害物質が作用した時には容易に且つ重篤な膵炎を発生し得るに至るといふ、いわば膵炎準備

状態ともいふべき状態が招来されるに至っていることを明らかにしめたわけである<sup>22)</sup>。そこで著者はこの食餌性に招来された膵炎準備状態ともいふべき状態が存在していることを更に膵炎を誘発惹起せしめることによって in vivo で立証しようと試みた。

## 実験材料並びに方法

試験としては体重 50g 前後のゴールデンハムスターを使用した。これを市販固型食で1週間飼育した後、次の3群にわけ、表1に示すような組成の食餌で更に3週間1匹づつ個別に金網底のケージで飼育した後、

Table 1. Experimental diet

	Butter fat diet	Sesame oil diet
Glucose	50.0%	50.0%
Casein	20.0%	20.0%
Choline	0.5%	0.5%
Vitamins	1.0%	1.0%
Salt mixture	5.0%	5.0%
C. M. C.	3.5%	3.5%
Butter	20.0%	—
Sesame oil	—	20.0%

実験に供した。この間水は自由に与え、特殊な合成食餌は毎日1回夕刻にとりかえた。第Ⅰ群：対照群として市販固型食をその後も引き続き投与し続けた(市販固型食群)。第Ⅱ群：不可欠脂酸欠乏食群。これは従来ハムスターにおける胆石形成食として教室において使用して来た食餌で、不可欠脂酸を極く少量しか含まないバター脂を脂質源として用いたものである(バター食群)。第Ⅲ群：第Ⅱ群の食餌の脂質のみを不可欠脂酸を豊富に含むゴマ油で置きかえたものである(ゴマ油食群)。

飼育期間をそれぞれ3週間としたのは、過去の教室における研究から4週間以上のバター食投与群では極めて高率にコレステロール結石が形成されることが知られており、この胆石による総胆管の閉塞、あるいは胆嚢炎のために惹起されるかもしれない膵炎を除外したいためである。

#### 1) 急性膵炎作製実験

ハムスターの膵臓は図1に示すような腺葉から成っ

ており、膵管は総胆管と共通管を形成している。まずペントバルビタールナトリウムを5mg/100gの割合に腹腔内に投与し、その麻酔下に正中切開にて開腹した。肝葉の間にかくれている胆汁で緊満した胆嚢を求め、その胆嚢に小切開を加え、胆嚢管を介して総胆管内へ細いポリエチレンチューブを挿入した後、総胆管下端及び膵管分岐直上部を2-0ナイロン糸にて図2の如く結紮した。このポリエチレンチューブを通して

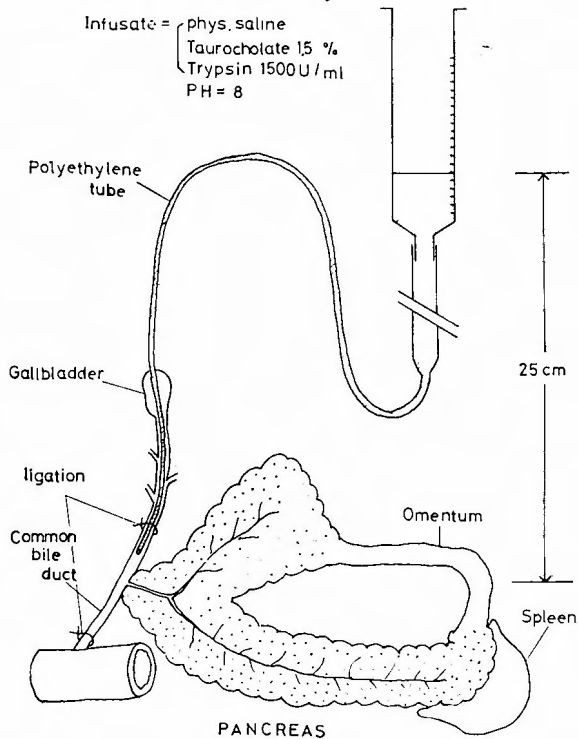


Fig. 1. Infusion method

25.0cm H<sub>2</sub>O 圧下に、下記に述べるような起炎物質0.2ml を注入し急性膵炎を惹起せしめる方法を採用した。この25.0cm H<sub>2</sub>O という注入圧は色素標識により膵管内へ逆流せしめ得る最低の圧である。起炎物質としては生理食塩水中にタウロコール酸ナトリウム1.5%, トリプシン 1500 BAEE unit/ml, Cephalothin 100mg/ml を溶解し、37.0°Cで12時間インキュベイトしたものを使用した。なお起炎物質中に適当な濃度のニグロシンを混在せしめ、膵管内へ確実に逆流しているか否かを知る指標とした。注入終了後2ヶ所の総胆管結紮糸を除去し、ポリエチレンチューブを抜去した後、胆嚢切開部を絹糸にて結紮閉鎖し、腹壁を2層に

縫合閉腹した。このようにしてバター食群28匹、ゴマ油食群16匹、市販固型食群12匹に急性膵炎を惹起せしめた後、麻酔よりの回復を十分に確認した上で元のケージにもどした。術後ゴマ油食群及びバター食群の16匹は12時間、市販固型食群及びバター食群の12匹は24時間、その状態を観察した後再開腹し、腹水の貯溜状態とその性状、膵病変の程度、fat necrosisの範囲と程度を肉眼で観察した。膀胱穿刺により採尿、心臓穿刺により採血を行なった後、屠殺し、膵臓を脾及び大網を1塊として摘出して膵炎の重症度を下記の基準によって各食餌群の間で比較、検討した。

## 2) 肺炎重症度の判定基準

肺炎重症度の判定には Haig が犬における実験的肺炎に用いた判定基準<sup>23)</sup>に準拠し、これをハムスターの肺に適するように1部変更したものを創案、使用した(表2)。即ち、全身状態、肺頭部及び肺体尾部各

々の肉眼的並びに組織学的病変の程度、fat necrosis の範囲腹水量、腹水の性状について表2に示すように各々点数を与え、その合計点数が7以上のものを重症型とし、それ以下のものを軽症型とした。

## 3) 遊離酵素の測定

Table 2. Criteria for numerical grading of pancreatitis

Grade	Clinical response	Pancreatic lesion		Fat necrosis	Volume of peritoneal effusion	Colour of peritoneal effusion
		Head	Body, Tail			
0	Toward recovery	Edema	Edema	None	None	Serous
1	Sustained illness	Petechen	Petechen	Pancreatic	0.5cc>	Sanguinous
2	Death	Diffuse hemorrhage	Diffuse hemorrhage	Peri-pancreatic	0.5cc>	
3		Necrosis	Necrosis	Widespread		

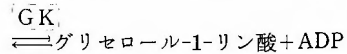
屠殺時採取した血清、尿、腹水についてそれぞれアミラーゼ値を測定した。測定は Van Loon 法によった。

## 4) lipolytic activity の測定

急性肺炎惹起時にみられる fat necrosis の強さを比較数量的にするために、Theve<sup>24-25)</sup>らの方法により、in vitro における lipolytic activity の測定を行った。前述の条件で肺炎を惹起せしめた時、12時間及び24時間後に fat necrosis が殆んど常に認められたのは大網及び左腎周囲の部であったのでこの部の depot fat を測定に供することとした。肺炎を惹起せしめた各群の試験を未だ fat necrosis の発生をみない3時間目に屠殺し前記 depot fat を採取し、生理食塩水中で付着した血液、リンパ液、腹水などを洗滌した後、これを濾紙上にとってすばやく表面の脱水を行ない、微量天秤で正確にその重量を計測した。次いで、更にこれを30~40mgの薄片によく切れる眼科用鉗で細切し、正確に40mlの Krebs-Ringer 重炭酸バッファーが入ったフラスコ中に入れ、37°C温浴中にて1時間ゆるやかに振盪しながらインキュベイトした。このバッファーはその中に仔牛血清アルブミン(Fraction V)が4%の割合に溶解されており、PHは7.4に調整されたものである。インキュベーション前後にその各々1.0ml及び2.0mlをとり、分解によって生じたグリセロール量を測定した。このグリセロール遊出量から1時間に分解されるトリ・グリセライドの量を算出し、lipolytic activity とした。グリセロール測定には酵素法<sup>26)</sup>を用い、試薬としては市販のキット(Boehringer Mannheim)を用いた。その原理は次の

如くである。

## ① グリセロール+ATP

②  $\text{ADP} + \text{PFP} \xrightarrow{PK} \text{ATP} + \text{ピルビン酸}$ ③  $\text{ピルビン酸} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{LDH} \text{乳酸} + \text{NAD}^+$ 

上記3式の反応による NADH の減少量を光電光度計(島津製作所 QV-50)で波長 340mμ における吸光度の減少から測定し、グリセロール量とした。前記①~③の反応は20~25°Cで行った。

## 実験成績

## 1) 死亡率並びに全身状態

12時間後、バター食群並びにゴマ油食群の各16匹は全例生存していた。このうちバター食群の9匹、ゴマ油食群の12匹は活潑に動きまわり、健康なハムスターと何ら異なるところはなく、全身状態良好と判定された。しかし24時間後には、バター食群12匹中3匹が死亡、3匹が全身状態不良となった。ゴマ油食群では12匹中1匹のみが死亡、2匹が全身状態不良となった。

## 2) 屠殺時腹腔内所見(表3, 4, 5, 6)

12時間後にバター食群及びゴマ油食群の各16匹を、24時間後にバター食群及び市販固型食群の各12匹を屠殺したが、その際の腹腔内所見は次の如くであった。

## a) 腹水

バター食群では12時間後に既に16匹中10匹(62.5%)までに血性腹水が認められ、24時間後では腹水の貯溜

**Table 3.** Macroscopic findings at autopsy (Sesame oil diet group, 12h. after induction)

	Clinical response	Pancreatic lesion		Fat necrosis	Ascitis	
		Head	Body Tail		Volume	Colour
S— 1	Toward recovery	Petechen	—	Pancreatic	0.5cc<	Sanguinous
S— 2	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	—	None	0.5cc<	Serous
S— 3	Toward recovery	Petechen	—	Pancreatic	None	—
S— 4	Toward recovery	Edema	—	Pancreatic	None	—
S— 5	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	—	Peri-Pancreatic	None	—
S— 6	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	—	Peri-Pancreatic	None	—
S— 7	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	—	Pancreatic	0.5cc<	Sanguinous
S— 8	Toward recovery	Petechen	—	Pancreatic	None	—
S— 9	Toward recovery	Edema	—	None	None	—
S—10	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	—	Pancreatic	None	—
S—11	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	—	Peri-Pancreatic	0.5cc<	Sanguinous
S—12	Toward recovery	—	—	None	None	—
S—13	Toward recovery	—	—	Pancreatic	None	—
S—14	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Diffuse hemorrhage	Peri-Pancreatic	None	—
S—15	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	Petechen	Peri-Pancreatic	0.5cc>	Serous
S—16	Sustained illness	Petechen	—	Pancreatic	None	—

**Table 4.** Macroscopic findings at autopsy (Butter fat diet group, 12h. after induction)

	Clinical response	Pancreatic lesion		Fat necrosis	Ascitis	
		Head	Body Tail		Volume	Colour
B— 1	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	—	None	None	—
B— 2	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	Diffuse hemorrhage	Wide-spread	0.5cc>	Sanguinous
B— 3	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	—	Wide-spread	0.5cc>	Sanguinous
B— 4	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	—	Wide-spread	0.5cc>	Sanguinous
B— 5	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	—	Peri-pancreatic	0.5cc>	Sanguinous

B-6	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Petechen	Wide-spread	None	—
B-7	Toward recovery	Petechen	—	Wide-spread	None	—
B-8	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	Petechen	Wide-spread	0.5cc<	Sanguinous
B-9	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	—	Wide-spread	0.5cc<	Sanguinous
B-10	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	Diffuse hemorrhage	Wide-spread	0.5cc>	Sanguinous
B-11	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Petechen	Peri-pancreatic	0.5cc<	Sanguinous
B-12	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	Edema	Wide-spread	0.5cc>	Sanguinous
B-13	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	Petechen	Peri-pancreatic	None	—
B-14	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	—	Peri-pancreatic	None	—
B-15	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Petechen	Peri-pancreatic	None	—
B-16	Toward recovery	Petechen	—	Pancreatic	None	—

Table 5. Macroscopic findings at autopsy (Balanced diet group. 24h. after induction)

	Clinical response	Pancreatic lesion		Fat necrosis	Ascitis	
		Head	Body Tail		Volume	Colour
K-1	Toward recovery	Edema	Edema	None	None	—
K-2	Toward recovery	Petechen	Edema	Peri-pancreatic	None	—
K-3	Toward recovery	Petechen	—	None	0.5cc<	Sanguinous
K-4	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	Edema	Peri-pancreatic	0.5cc>	Sanguinous
K-5	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Edema	Peri-pancreatic	0.5cc<	Sanguinous
K-6	Toward recovery	Petechen	Edema	Peri-pancreatic	None	—
K-7	Death	Petechen	—	Peri-pancreatic	0.5cc<	Sanguinous
K-8	Toward recovery	—	—	None	None	—
K-9	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Petechen	Peri-pancreatic	None	—
K-10	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Petechen	Peri-pancreatic	None	—
K-11	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	—	Peri-pancreatic	None	—
K-12	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Petechen	Peri-pancreatic	None	—

Table 6. Macroscopic findings at autopsy (Butter fat diet group, 24h. after induction)

	Clinical response	Pancreatic lesion		Fat necrosis	Ascitis	
		Head	Body Tail		Volume	Colour
B-17	Toward recovery	Petechen	Edema	Peri-pancreatic	None	—
B-18	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Petechen	Peri-pancreatic	0.5cc>	Sanguinous
B-19	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Petechen	Peri-pancreatic	0.5cc>	Serous
B-20	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Diffuse hemorrhage	Peri-pancreatic	0.5cc>	Serous
B-21	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	—	Pancreatic	None	—
B-22	Death	Diffuse hemorrhage	—	Peri-pancreatic	0.5cc<	Sanguinous
B-23	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Diffuse hemorrhage	Wide-spread	0.5cc	Serous
B-24	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	—	Wide-spread	0.5cc>	Sanguinous
B-25	Death	Diffuse hemorrhage	Diffuse hemorrhage	Pancreatic	None	—
B-26	Sustained illness	Diffuse hemorrhage	Diffuse hemorrhage	Wide-spread	0.5cc<	Serous
B-27	Death	Diffuse hemorrhage	—	Pancreatic	0.5cc<	Sanguinous
B-28	Toward recovery	Diffuse hemorrhage	Diffuse hemorrhage	Wide-spread	0.5cc<	Serous

は12匹中9匹(75%)にも及び、そのうち4例が強度の血性を示した。ゴマ油食群では12時間後に16匹中5匹(31%)に腹水がみられ、そのうち3匹が血性であった。市販固型食群でも24時間後になると12匹中4匹に血性腹水の貯溜がみられたか、その量は4匹中3匹までがごく少量であるにすぎなかった。不可欠脂酸欠乏食群であるバター食群において腹水をみたものが圧倒的に多く、その量が0.5ml以上のものは市販固型食群では12匹中1匹、ゴマ油食群で16匹中3匹と少なかったのに反して、バター食群では12時間後で16匹中7匹、24時間後で12匹中5匹と他2群に比し多かった。

#### b) 膵の肉眼的所見(図2, 3)

実験に使用した56匹における肉眼的な膵病変の程度は、軽度の浮腫から膵のほぼ全域にわたる高度の出血性膵炎の所見を呈するに至るものまで多彩な変化がみられた。これを前記の判定基準に従って分類すると、浮腫を示すに止まるものが対照の市販固型食群では12匹中2匹、ゴマ油食群では16匹中2匹認められたに過ぎない。又点状出血病変のみられたものが市販固型

食群では5匹、ゴマ油食群では7匹あった。一方バター食群では浮腫のみに止まったものは1匹もなく、点状出血病変にしても12時間後では16匹中3匹、24時間後で12匹中1匹にみられたに過ぎなかった。定型的慢性出血性膵炎の所見を示したものは、市販固型食群では12匹中5匹(42%)に過ぎなかったのに反してバター食群では12時間後に16匹中10匹(62%)、24時間後に12匹中なんと11匹(92%)がそのような所見を示した。しかしゴマ油食群では16匹中7匹(44%)にすぎない。即ち不可欠脂酸欠乏食群であるバター食群においては、高度の変化を示すものが殆んどであったといえる。

#### c) fat necrosis(図4)

市販固型食群及びゴマ油食群では fat necrosis の全く認められなかったものが各3例あったが、明らかに fat necrosis の認められたものについても、その存在部位をみると、この両群では何れも膵及びそれに接するごく小範囲の部に限局していた。これに対してバター食群では fat necrosis の発生が認められなか





2 3

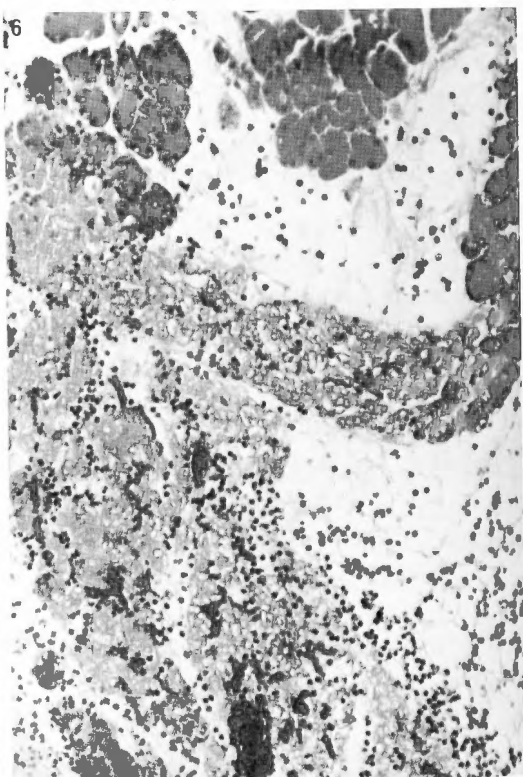
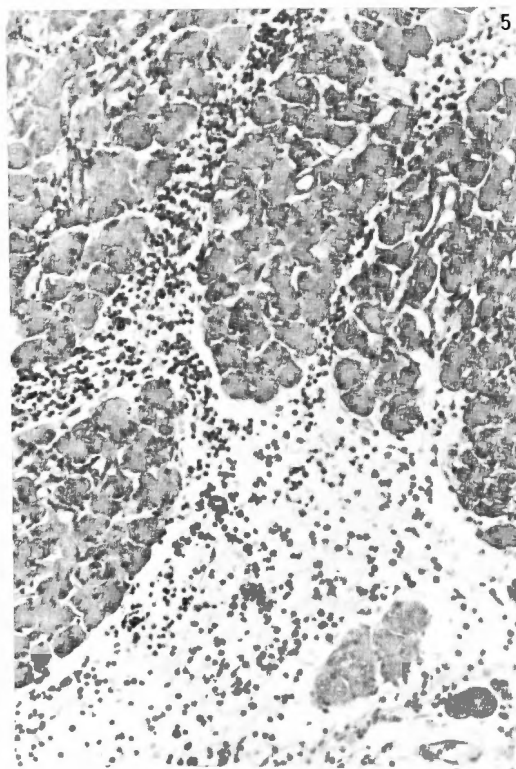


Fig. 2. Macroscopic findings of the pancreas in EFA rich diet group  
 Fig. 3. Macroscopic findings of the pancreas in EFA deficient diet group  
 Fig. 5. Histological findings of the pancreas in EFA rich diet group  
 Fig. 6. Histological findings of the pancreas in EFA deficient diet group

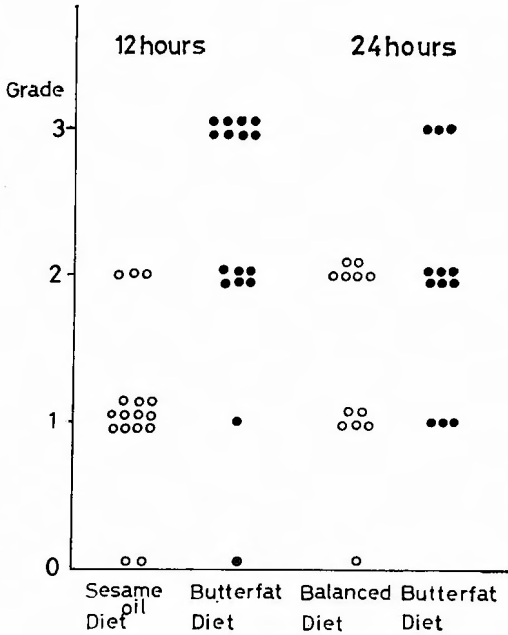


Fig. 4. Fat necrosis in acute pancreatitis

ったものは1例のみであり、又他群と異り遠隔の部の depot fat にまで fat necrosis の発生が認められ、その頻度は12時間後には16匹中8匹 (50%)、24時間後には12匹中4匹 (33%) にも及んだ。

### 3) 摘出膵の組織学的所見 (図5, 6)

摘出膵の頭部及び体尾部より組織片を採取し、H.E. 染色により病理組織学的検索を行った。全例に膵炎の組織像がみられたがその変化は間質の浮腫と細胞浸潤のみを示すものから、実質細胞の壊死、出血による高度の組織破壊像を示すものまで多彩な像を呈していた。12時間後にバター食群では全例に実質の壊死、出血等の変化がみられるようになるのに反しゴマ油食群では16匹中4匹は間質の浮腫、細胞浸潤を示すに止まっていた。又実質の壊死、出血等も極めて小範囲に限局するものが多く、このような比較的軽度の変化を示すに止まったものは16匹中8匹であった。しかしバター食群でもこの時点では16匹中6匹は比較的軽度の出血、壊死を示すに止まっていた。しかし、24時間後に至るとバター食群、固型食群共全例が出血性壊死性膵炎の組織像を呈し比較的軽度の組織破壊像を示すものはバター食群で12匹中2匹にすぎなかった。これに対し固型食群では12匹中7匹までが軽度の組織破壊像を示すに止まっていた。

### 4) 以上 1)~3) の所見から個々の試験について前述

の判定基準により重症度を比較すると図11の如くになり、バター食群では12時間後に16匹中9匹 (56%)、24時間後に12匹中10匹 (83%) までが重症型を示すのに対して、対照である市販固型食群は24時間後に12匹中2匹 (24%) が、ゴマ油食群でも12時間後に16匹中3匹 (19%) が重症型を示すにすぎない。即ち、明らかに不可欠脂酸欠乏食群に重症型を示すものが多かった (図7)。

□ mild pancreatitis    ▨ severe pancreatitis

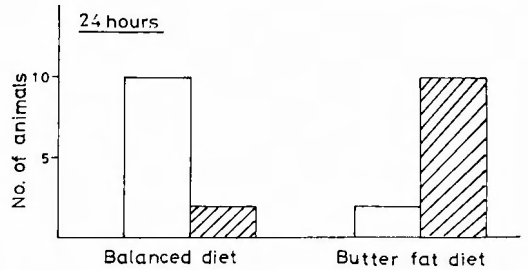
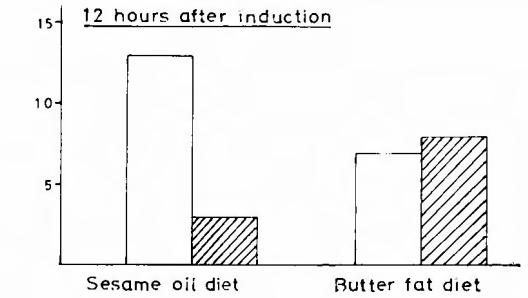


Fig. 7. Dietary fat and acute pancreatitis

### 5) アミラーゼ値 (図8)

血清、尿、腹水中のアミラーゼ値は図12に示す如くで、不可欠脂酸欠乏食群は他2群に比し高値を示しており、膵炎の重症度を反映している。そして血清アミラーゼ値はすでに24時間後にはかえって低下の傾向を示した。

### 6) Lipolytic activity (表7)

表4に示す如く単なる食餌の影響のみをみるための単開腹では各食餌群の間に有意の差はみられなかった。しかし膵炎を惹起せしめた3時間後のものでは不可欠脂酸欠乏食群にのみその亢進がみられ、肉眼的に観察された fat necrosis の程度と全く同じ傾向を示した。

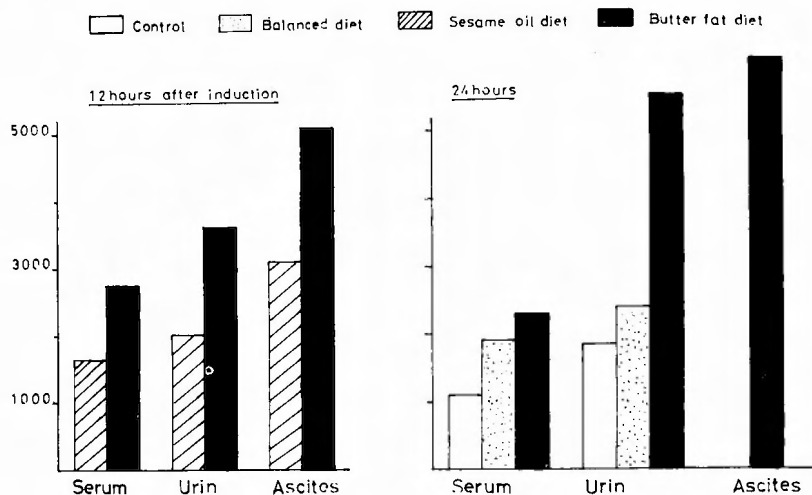


Fig. 8. Amylase level in acute pancreatitis of the golden hamster

Taale. 7. Lipolysis in omental &amp; perirenal adipose tissue estimated as glycerol release (μmol/g/h)

	Control $\bar{x} \pm S.E.M.$	Pancreatitis $\bar{x} \pm S.E.M.$	% increased
Butter fat diet	$1.74 \pm 0.22$ n=5	$2.62 \pm 0.38$ n=6	50.6%
Sesame oil diet	$1.78 \pm 0.27$ n=4	$2.03 \pm 0.47$ n=7	14.0%
Balanced diet	$1.60 \pm 0.29$ n=4	$1.81 \pm 0.12$ n=3	13.1%

## 考 按

膵炎の発生が食餌摂取, 殊に過食, 脂質食摂取直後に多くみられ, 又肥満者に多いことは衆知の事実であるが, 近年特に脂質摂取過多が膵炎発生因子として重要な意義を有することが臨床的に次々と明らかにされて来ている。例えば Heinkel<sup>27)</sup> はドイツにおける膵炎の増加と脂質摂取量との関係を指摘しており, フランスにおいても Sarles は膵炎患者と対照群の食事を比較し, 膵炎患者では脂質摂取量が大きであると報告している<sup>28)</sup>。又石井らは本邦における膵炎患者の食事を調査し, その脂質摂取量が平均より多いことを指摘している<sup>29)</sup>。急性膵炎に高脂血症が合併するという報告も亦多くみられ, その合併率は20~25%に達するといわれている。脂質代謝異常としての高脂血症に膵炎が合併する場合と, 膵炎発症後に二次的に高脂血症を発生するものがあるという。前者における膵炎の発生機

序としては, 膵における fat embolism, 動脈のアテローム変性による血行障害や, 膵毛細管におけるトリグリセライドの水解の亢進により大量に遊離される NEFA にその原因を求めようとするものがあるが, 未だ決定的なものではない。又後者の高脂血症発現にも予め存在した先天性脂質代謝異常が示唆されており, 何れも膵炎の発生と脂質代謝との関連の深さを示している<sup>30-33)</sup>。実験的にも Lazaro は犬における実験膵炎の発症と高脂質食の関連を指摘し<sup>34)</sup>, 榎らは高蛋白高脂質食投与ラットにおける実験膵炎では, 膵の組織反応が高度であると報告している<sup>35-37)</sup>。又, Haig らは高脂質食を投与した犬では実験膵炎を起し易く, 又その膵腺細胞の膜安定性が低下していたと報告している<sup>23,38,39)</sup>。Sarles らは高蛋白高脂質食のラットにエタノールを投与すると膵の酵素濃度が高まり, 膵管内に蛋白の沈着をもたらし, 膵管の閉塞を来すとしている<sup>40-41)</sup>。いずれも膵炎の発症と食餌性脂質摂取量との関連を追求しているが, その脂質の質については何ら論じられていない。一方教室においては不可欠脂酸とその欠乏に関する数多くの研究がなされており, 不可欠脂酸欠乏試験においては水中毒症が容易に発現し, 又生体内で最も不可欠脂酸を多量に含有する副腎, 心においてはその機能維持のために不可欠脂酸が極めて重要な役割を担っている事実を明らかにしている<sup>42,43)</sup>。又胆嚢を有する試験ハムスターに, 不可欠脂酸を極めて少量しか含まないバター脂の如き脂質を投与することにより極めて高率にコレステロール系胆石を形成せしめることにも成功している<sup>10-19)</sup>。

他方、急性膵炎の原因としては、今日アルコールの飲用と共に胆石症が最も主要なものと考えられており、所謂胆石膵炎の発生頻度は欧米においては高率で40～75%に及ぶといわれる。しかし本邦における報告では10～20%に胆石症の合併をみるにすぎないという<sup>44)</sup>。この胆石膵炎の発生機序として、Opieの共通管説に始まり、膵管閉塞説、十二指腸内容逆流説等が唱えられて来たが<sup>45-50)</sup>、これのみでは本邦と欧米における胆石膵炎の発生頻度の差を説明し得るものではない。そこで著者は胆石の存在が膵炎の原因になるのではなく、胆石症と膵炎という共に全身性の疾患の間には何らかの共通の発生因子が存在するのではないかと考えたのである。McCutcheonも胆石症と膵炎発生の共通の原因を想定しながら、それを十二指腸内容の逆流に求めている<sup>51)</sup>。しかし、既に教室では欧米においてはコレステロール系胆石が本邦人に比し多いという疫学的事実は彼我の間の食習慣の差に起因するものであり、就中摂取脂質の差が大きく関与していることを明らかにしており、胆石膵炎発生頻度の差も食餌性脂質の量的質的な差に求められるのではないかと考えたのである。そしてさらに共同研究者の山崎は不可欠脂酸欠乏食である実験的コレステロール系結石形成食で飼育した試獣の膵腺細胞の膜抵抗性が不可欠脂酸を十分に投与した対照群に比し著しく低下していることを明らかにし、又共同研究者小山も胆石症患者の膵腺細胞の膜抵抗性が対照である他疾患患者のそれに比し低下しており、又その膵組織における脂酸構成が不可欠脂酸欠乏状態を示していることを明らかにした。これらの実験的事実はコレステロール系胆石を形成せしめるような不可欠脂酸欠乏食が、膵炎をも亦発生し易い状態をかもし出すに至ることを示唆しているが、実際に膵炎を発症せしめることにより検討したものではなく、未だ推論の域を出ない。そこで著者は不可欠脂酸を十分に含有する食餌及びその欠乏食により飼育した試獣において、実際に実験的急性膵炎発症実験を試み、その際の膵炎発症の有無と、その程度を検討し、急性膵炎の原因としての不可欠脂酸の重要性を検討してみたわけである。

試獣としてはハムスターを用いたがこれはマウス、ラット、モルモット、ウサギ等の小動物の膵が樹枝状である中で、ハムスターの膵が最も kompakt gebaut といわれ人体に近いこと<sup>52)</sup>、又胆嚢を有するためにこれを介して起炎物質注入用チューブを挿入することが出来、総胆管の切開や、結紮を避け得るなどの利点を

有するためである。

起炎物質注入圧としては膵管へ逆流せしめ得る最低の圧である 25cm H<sub>2</sub>O を選んだ。その理由は予備実験において、100～200cm H<sub>2</sub>O といった高压では全例に高度の出血性膵炎が惹起され、膵管並びに膵腺細胞の機械的な破壊という因子が極めて強く表現されたため、このような因子の関与を避ける意味で、出来る限りの低压として 25cm H<sub>2</sub>O を選んだわけである。注入量は膵尾部に至るまで膵全体に逆流せしめ得る量として 0.2ml を選んだ。この膵管内逆流が確実に起っているか否かの指標として造影剤を混入して軟性レ線写真による判定も試みたが、少量の造影剤では造影力が弱く、微細なところまでの判定が困難であり、むしろ注入に際して直視下に明瞭に識別出来る色素混入法を採用した。

実験的膵炎の起炎物質としては、近年ホスホリパーゼAや、エラスターゼなどが注目を集めているが、これら酵素の前駆物質からのアクチペイターはトリプシンであるところから、最も典型的な起炎物質であるトリプシンを用いた。又、Thorpe 及び Waterman らによる実験において、トリプシン単独又は胆汁単独では致死性の膵炎を惹起せしめ得ない注入圧でもトリプシンとタウロコール酸ナトリウムを12～24時間後インキュベイトしたものをを用いることにより高い致命率をもたらす膵炎を惹起せしめ得るに至るとの報告があるところから、著者もトリプシンとタウロコール酸ナトリウムを37℃で12時間インキュベイトしたものをを用いることにした<sup>53-58)</sup>。起炎物質の濃度は最初に、トリプシン 10,000 BAEE unit/ml、タウロコール酸ナトリウム10%を含有するものを調整し、予備実験としてこれの各種稀釈液による膵炎発生頻度を検討したところ、トリプシン 1,000 BAEE unit/ml、タウロコール酸ナトリウム1%まで稀釈するとほぼ出血性膵炎の発生がみられなくなったため、それより少し濃度の高いトリプシン 1,500 BAEE unit/ml、タウロコール酸ナトリウム1.5%の濃度のものをを用いることとした。又トリプシンの至適 pH は7～8といわれているが、著者の用いた起炎物質そのままで低い pH 値を示すため、その稀釈時に NaHCO<sub>3</sub> で pH を8に調整した。著者の用いた不可欠脂酸欠乏食は一方では胆石形成食として、その投与4週間目には極めて高率にコレステロール系結石を胆嚢内に形成せしめるに至ることが知られているため、この結石により惹起されるかも知れない膵障害を避け、しかも食餌の影響はすでに十分に表

現されていると考えられる3週間投与後の試験で本実験を行った。

このようにして試験に惹起せしめた急性肺炎の重症度を比較、検討したのであるが、一般に脾臓自体の病変の程度、即ち間質性浮腫性肺炎か、出血性肺炎か、壊死性肺炎かといったことは単に肺炎のステージの差を示すものであり、従って間質性浮腫性肺炎でも死の転機をとるものがある反面、壊死性肺炎でも死をまぬがれるものがあり得るとされている<sup>69)</sup>。そこで、脾臓自体の病変のみでなく、更に総合的な判定が必要となる。著者はこのような観点から、犬における Haig の判定基準に準拠し、表2のような判定基準を設けて重症度の判定を行った。又臨床的な肺炎では血中アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、トリプシンインヒビター、尿中アミラーゼ等の変動が診断学的意義を有することは既によく知られているが、著者は最も簡便に安定したデータが得られる血中、尿中及び腹水中のアミラーゼを測定することとした。

以上の観察項目を個別に検討してみると、開腹時の脾の肉眼的変化は不可欠脂酸欠乏食群で明らかに高度であり(図2)、fat necrosis の程度も同群で高度であった(表3, 4, 5, 6)。腹水の貯溜も不可欠脂酸欠乏食群に多くみられ、又その性状も血性のものが多く(表3, 4, 5, 6)、アミラーゼ値も血中、尿中、腹水中共に不可欠脂酸欠乏食群において高値を示していた。

又この脾病変の肉眼的変化の裏付けとして、脾頭部及び体尾部より組織を採取し、HE 染色により病理組織学的検索を行ったところ、対照群では間質の浮腫及び細胞浸潤を主体とする変化に止まるものが多いのに反し(図5)、不可欠脂酸欠乏食群では腺細胞の壊死、出血等の高度の変化を示すものが多く(図6)、肉眼的所見とよく一致していた。一方肺炎に際しては腹腔内の depôt fat に壊死をみるに至ることはよく知られて来た事実で、既に前世紀末にその記載がみられる。Langerhans はそれが脂酸とカルシウムからなることを明らかにしたが、以来 fat necrosis の発生の原因は主に脾リパーゼに求められて来た<sup>70-72)</sup>。しかし実験的に脾リパーゼのみでは fat necrosis を惹起し得ず、更にこれと共同作用を営む物質の関与が示唆されて来た。近年における脂質代謝の研究は、depôt fat が単なる貯蔵組織ではなく、極めて高い代謝活性を有し、depôt fat よりの脂質の動員はカテコラミン、ACTH、グルカゴン等により活性化されるホルモン感性リパー

ゼにより行われることを明らかにしている点に鑑み、Theveらは fat necrosis の発生にはこのホルモン感性リパーゼの関与を提唱した。即ち、腹部内臓領域の depôt fat は特に高い代謝活性を有すること、肺炎時のストレス、血中グルカゴンレベルの上昇、インシュリンレベルの低下などはホルモン感性リパーゼの活性を亢め lipolysis を亢進させること及び肺炎発生時には腹部内臓の血流の関係から lipolysis の結果生じた遊離脂酸が depôt fat 中に蓄積し、脂肪酸カルシウムを形成し、ついには細胞膜の破綻を来して fat necrosis を生ずるに至るものとした。そして、実験的にラットを用いて急性肺炎を惹起せしめた際、その腹腔内 depôt fat に対する lipolytic activity と形態学的変化とはよく一致し、その活性の強さは肺炎惹起後3時間目に最高になることを示し、fat necrosis の進展を知る方法として lipolytic activity の測定は極めて有用であるとしている<sup>24,25,73-77)</sup>。そこで、著者は実験的急性肺炎惹起試験の腹腔内の depôt fat についてその lipolytic activity を測定し、続いて起る fat necrosis の強さを数量化して比較すれば、肺炎重症度を判別する1つの指標となりうるのではないかと考え、Theveらの方法に従い肺炎惹起前後の腹腔内 depôt fat における lipolytic activity の測定を行い、各食餌群別に比較、検討することとしたわけである。3週間の飼育ではその食餌性脂質の差により、lipolytic activity に差を生ずるようなことはないが、一旦肺炎を惹起せしめると不可欠脂酸欠乏食にて飼育した群においてのみ lipolytic activity の亢進がみられることが判明した。これはさきに比較、検討した如く、不可欠脂酸欠乏食群の試験に重症な肺炎の発生が多く、又肉眼的に認められた fat necrosis も亦同群で高度であったという事実とよく一致した。

以上の実験成績を総括すると、肺炎の発症と体内不可欠脂酸欠乏の有無とは極めて密接な関係を有しており、同一の条件下で肺炎を誘発せしめ乍らも、不可欠脂酸欠乏状態下にある試験にあっては明らかに高度の脾病変が惹起されるに至るものということが出来る。即ち何らかの肺炎を誘発するような因子が加わると、それが胆汁の逆流であれ、十二指腸内容の逆流であれ、脾管閉塞であれ、何れにしても、不可欠脂酸の欠乏や代謝異常のない個体では極めて軽度の肺炎がそのような際には惹起されるかあるいは惹起されずに済むわけであるか、不可欠脂酸の代謝異常や欠乏が存在する個体では同程度の因子によっても遙かに重症型の脾

炎へと進展するものと考えられる。要するに、不可欠脂酸の欠乏あるいは代謝障害は既にそのみによって膵炎準備状態というべき状態を個体に現出せしめるように作用するものと考えられる。これは共同研究者の山崎並びに小山の実験成績と併せ考えると、膵腺細胞における脂酸構成の変化によりもたらされた膵腺細胞の膜安定性の変化によるものと考えられ、この事実は本邦に比し欧米において胆石症に合併する急性膵炎が高率にみられるという疫学的事実をよく説明し得るものであろう。

## 結 語

急性膵炎発症に関与する因子として胆石、殊にコレステロール系胆石がその最も主要なものとされて来たが、その機序については未だ十分明らかにされていない。さきに教室の山崎並びに小山は食餌性に摂取される脂質の質が膵組織の構成脂酸比に影響を及ぼし、その腺細胞の膜安定性に变化をもたらしことを明らかにしているが、著者は試験ハムスターを各種食餌で飼育した後、実験的に急性膵炎を惹起せしめ、食餌性脂質の差が膵炎の発生及びその重症度に及ぼす影響を比較検討して以下の如き結論を得た。

- 1) 50g 前後のゴールデンハムスターを不可欠脂酸欠乏食及びこれを十分含有する食餌で3週間飼育した後、膵管内ヘトリプシン1500 BAEE unit, タウロコール酸ナトリウム1.5%を含有する起炎物質を 25.0cmH<sub>2</sub>O 圧下に注入し実験的急性膵炎を惹起せしめた。各食餌群間の膵炎重症度の差を比較するためにはこの程度の低度の起炎物質を低圧下に注入するのが最も適当なように思われた。
- 2) 膵炎惹起12時間後にバター食群及びゴマ油食群各16匹を屠殺したが、この間には両群共死亡はみられず全例生存し得た。24時間後にバター食群及び市販固型食群を屠殺したが、この時点ではバター食群では12匹中4匹が死亡したのに対して、市販固型食群12匹中1匹が死亡したに過ぎなかった。
- 3) 膵の肉眼的所見では不可欠脂酸欠乏食群であるバター食群では出血性膵炎の像を呈するものが多く、他群に比し明らかに高度の病変を示した。
- 4) 腹水の貯溜を認めたのは不可欠脂酸欠乏食群に圧倒的に多く、その性状も高度の血性を示し、量的にも他群に比し多かった。
- 5) fat necrosis の発生は不可欠脂酸欠乏食群においてより高率にみられ、又その発生部位も他群に比し広

範にわたり、しかも高度であった。又腹腔内 depôt fat についてみた lipolytic activity も不可欠脂酸欠乏食群においてのみ実験的膵炎惹起に際しその活性の亢進がみられ、fat necrosis 発生の程度と同じ傾向を示した。

6) 血清、尿、腹水中のアミラーゼ値は不可欠脂酸欠乏食群が他群に比し高値を示した。

7) 摘出膵の組織学的検索では全例が膵炎の組織像を呈していたが、市販固型食群、ゴマ油食群が間質の浮腫及び細胞浸潤を主体とする変化を示すものが多いのに対して、不可欠脂酸欠乏食群では出血、腺細胞の壊死など高度の変化を示すものが多く、明らかな組織像の差異が認められた。

8) 以上の事実から、不可欠脂酸欠乏状態下にある個体によっては何らかの膵炎誘発因子が作用すると容易に重症膵炎へと進展することが考えられる。

稿を終るにあたり、終始御指導頂き、且つ御校閲を頂いた恩師日笠頼則教授、並びに病理学的な面で御助言を頂いた京都国立病院浅本仁先生、共同研究者の谷村弘先生、山崎英博先生、小山高直先生に深く感謝の意を表する。

## 文 献

- 1) Gambill E. : Pancreatitis, The C. V. Mosby Company, 1973, p. 50.
- 2) 織田敏次, 石井兼央, 内藤聖二: 膵臓の病気, 中外医学社, 1969, p. 133.
- 3) 内藤聖二: 急性膵炎の病態生理, 今日の医学, 55: 17-22, 1974.
- 4) 建部高明: 膵の機能, 代謝, 10: 57-63, 1973.
- 5) McCutchenon A. D. : A fresh approach to the pathogenesis of pancreatitis. Gut, 9: 296-310 1968.
- 6) Banks P. A. et al. : Progress in gastroenterology. some metabolic aspects of exocrine pancreatic disease. Gastroenterology, 56: 601-617 1969.
- 7) Banks P. A. : Progress in gastroenterology. Acute pancreatitis. Gastroenterology, 61: 382-397, 1971.
- 8) Dam H. et al. : Alimentary production of gallstones in hamsters, Acta Path. Microbiol. Scand., 30: 236, 1952.
- 9) Maruyama I. . Effect of essential fatty acid and pyridoxin on the formation of gallstones, especially cholesterol stones. Arch. Jap. Chir., 341: 19, 1964,
- 10) Yoshinaga M. : Experimental studies on the initiating factor of cholesterol gallstones, especially on the influence of essential fatty



- acids and pyridoxin on the bile constituents. Arch. Jap. Chir., 34 (1) : 1, 1964.
- 11) Tanimura H. : Experimental studies on etiology of cholelithiasis. Arch. Jap. Chir., 38 : 107, 1965,
  - 12) Hashimoto K. : Experimental studies on gallstone in hamsters. Arch. Jap. Chir., 356 : 981, 1965.
  - 13) Togo M. : Cholesterol gallstone formation in hamsters with histological findings in liver and gallbladders. Arch. Jap. Chir., 38 : 565, 1969.
  - 14) Muroya H. : Stimulative effect of dietary glucose of cholesterol gallstones in hamsters. Arch. Jap. Chir., 37 : 76, 1968,
  - 15) Hikasa Y. et al. : Initiating factors of gallstones, especially cholesterol stones I, Arch. Jap. Chir., 33 : 601, 1964.
  - 16) Hikasa Y. et al. : Initiating factors of gallstones, especially cholesterol stones II. Arch. Jap. Chir., 34 : 1430, 1965.
  - 17) Hikasa Y. et al. : Initiating factors of gallstones, especially cholesterol stones III, Arch. Jap. Chir., 38 : 107, 1969.
  - 18) 谷村 弘, 日笠頼則 : 胆石症コレステロール結石, 日本臨床, 30 : 234, 1972.
  - 19) 谷村 弘, 塩田隆三, 室家大久, 日笠頼則 : 胆石症とりわけコレステロール系結石の成因, 日本臨床, 31 : 169, 1973.
  - 20) 山崎英博 : 胆石症にコレステロール系結石に合併する膵炎の発生因子に関する実験的研究. Arch. Jap. Chir., 42 : 169, 1973.
  - 21) 小山高宣 : 胆石症に合併する膵炎. Arch. Jap. Chir., 43 : 146, 1974.
  - 22) 谷村 弘, 山崎英博, 小山高宣, 日笠頼則 : 胆石症に合併する膵炎の発生機序について. 臨床成人病, 2 : 207, 1972.
  - 23) Haig B. : Experimental pancreatitis intensified by a high fat diet. Surg. Gyn. Obstet., : 914, 1970.
  - 24) N. O. Theve : Studies in fat necrosis I. Lipolysis and calcium content in adipose tissue fats with experimentally induced fat necrosis. Acta Chir. Scand., 139 : 131, 1973.
  - 25) Theve N. O. : Fat necrosis. Acta Chir. Scand. Suppl., 434 : 1-15, 1972.
  - 26) 松宮和人, 他 : 酵素法による血清定量法の検討, 臨床病理, 18 : 55,
  - 27) Heinkel K. : The aetiopathogenesis of chronic pancreatitis. Bibl. Gastroent., 7 : 21, 1965.
  - 28) Sarles H. et al. : Observation on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. Gut, 6 : 545, 1965.
  - 29) 石井兼央 : 慢性膵炎の病因. 最新医学, 27 : 1704, 1972.
  - 30) Editorial : Pancreatitis and hyperlipemia., The New England J. of Med., 289 : 586, 1973.
  - 31) Keosler J. I. et al. : Hyperlipemia in acute pancreatitis : Metabolic studies in a patient and demonstration of abnormal lipoprotein-triglyceride complexes resistant to the action of lipoprotein lipase. American Journal of Medicine, 42 : 968-976, 1967.
  - 32) Greenberger N. J. et al. : Pancreatitis and hyperlipemia : A study of serum lipid alterations in 25 patients with acute pancreatitis. Medicine, 45 : 161-174, 1966.
  - 33) Braunsteiner H. et al. : Essentielle Hyperlipämie und akute Pancreatitis, Schweiz. Med. Wschr. 97 : 698-702, 1967.
  - 34) Lazaro E. J. : Dietetic factors in the etiology of pancreatitis. American Journal of Gastro-enterology, 45 : 114, 1966.
  - 35) 榎哲夫, 他 : 膵炎の病像におよぼす食餌の影響について. 最新医学, 8 : 1821, 1967.
  - 36) 大沼利行 : 急性膵炎に対する食餌の影響. 東北医誌, 76 : 127, 1967.
  - 37) 能登陸 : 膵炎の修復過程におよぼす食餌の影響ラットについての実験的研究. 日本消化器病学会雑誌, 59 : 869, 1972.
  - 38) Haig B. : Method in pancreatitis research using living acinar cells. Canad. J of Surg., 13 : 251, 1970.
  - 39) Haig B. : Nutritional alteration of pancreatic acinar cell stability. Annals of Surgery, 172 : 852-860, 1970.
  - 40) Sarles H. et al. : The interaction of ethanol dietary lipids, and proteins on the rat pancreas. I. Digestion, 4 : 13-22, 1971.
  - 41) Tasso F. et al. : The interaction of ethanol dietary lipids and proteins on the rat pancreas. Digestion, 4 : 23, 1971.
  - 42) 日笠頼則, 他 : Polyenoic Fatty Acid をめぐる臨床的諸問題特に外科的立場から (その2). 最新医学, 22 : 973, 1967.
  - 43) 日笠頼則, 他 : polyenoic Fatty Acid をめぐる臨床的諸問題特に外科的立場から (その3). 最新医学, 22 : 1227, 1967.
  - 44) 宮崎逸夫 : 胆道疾患における膵病変. 外科, 35 : 949, 1973.
  - 45) Nance FC. et al. : Studies of hemorrhagic pancreatitis in germ-free dogs. Gastroenterology, 55 : 338-374, 1968.
  - 46) Elliott D. W. : Alterations in the pancreatic resistance to bile in the pathogenesis of acute pancreatitis. Annals of Surgery, 146 : 669-682, 1957.

- 47) McCutcheon A. D. : Experimental pancreatitis : A possible etiology of postoperative pancreatitis, *Annals of Surgery*, **155** : 523-531, 1912.
- 48) Rosato E. F. et al. : Duodenal pressure as a factor in the cause of pancreatitis, *Surgery*, **68** : 837-841, 1970.
- 49) Conok G. P. et al. : Pancreatic ductal mucosa as a protective barrier in the pathogenesis of pancreatitis. *The American Journal of Surgery*, **117** : 18-23, 1969.
- 50) Johnson R. H. et al. : Duodenal reflux and the etiology of pancreatitis. *Surgery*, **62** : 462-467, 1967.
- 51) Elmslie R. et al. : The significance of reflux of trypsin and bile in the pathogenesis of human pancreatitis. *Brit. J. Surgery*, **53** : 809-816, 1966.
- 52) Rosato E. F. et al. : Papillary integrity as a factor in pancreatic reflux. *The American Journal of Surgery*, **121** : 13-15, 1971.
- 53) Weiner S. et al. : Role of the lymphatic system in the pathogenesis of inflammatory disease in the biliary tract and pancreas. *The American Journal of Surgery*, **119** : 55-61, 1970.
- 54) Anderson M. C. et al. : Microcirculatory dynamics in the normal and inflamed pancreas, *The American Journal of Surgery*, **115** : 118-127, 1968.
- 55) Pirola R. C. et al. : Effect of pressure on the integrity of the duct-acinar system of the pancreas. *Gut*, **11** : 69-73, 1970.
- 56) Edlund Y. : The etiology and pathogenesis of acute pancreatitis. *Schweiz. Med. Wschr.*, **100** : 1174, 1970.
- 57) Becker V. : Spezielle pathologische Anatomie Band 6, Springer-Verlag, 1973, p. 48.
- 58) Geoka M. C. et al. : The role of elastase in acute pancreatitis (I), *Arch. Path.*, **80** : 117, 1968.
- 59) Geoka M. C. : The role of elastase in acute Pancreatitis (II), *Arch. Path.*, **86** : 127, 1968.
- 60) Geoka M. C. : The role of elastase in acute pancreatitis(III), *Arch. Path.*, **86** : 135, 1968.
- 61) Satake K. et al. Plasma elastolytic enzyme activity in pancreatic disease. *Arch. Surg.*, **104** : 62, 1972.
- 62) Anderson MC. et al. : Further inquiry into the pathogenesis of acute pancreatitis. *Arch Surgery*, **99** : 185-192, 1969.
- 63) Hiebel G. et al. : La pancréatite aiguë expérimentale chez de rat et son évolution histopathologique dans de temps. *Archives Françaises des Maladies de L'appareil Digestif*, **57** : 177-186, 1968.
- 64) Anderson M. C. : An evaluation of the use of bile, bile salts, and trypsin in the production of experimental pancreatitis. *Surgery, Gynecology & Ohstetrics*, : 693-703, 1958.
- 65) Creutzfeldt W. et al. . Aetiology and pathogenesis of pancreatitis (current concepts). *Scand. J. Gastroint.*, Suppl **6** : 47-62, 1970.
- 66) Goodhead. B. Importance of nutrition in the pathogenesis of experimental pancreatitis in the dog. *Arch Surgery*, **103** : 724-727, 1971.
- 67) Thrope C. D. et al. ; Experimental pancreatitis in pigs. *Arch Surg*, **103** : 720-723, 1971.
- 68) Waterman N. et al. ; Acute pancreatitis : An experimental model. *Surgery*, **66** : 746-750, 1969.
- 69) Gambill E. Pancreatitis, The C. V. Mosby Company 1973, p. 179.
- 70) Storck G. : Fat necrosis in acute pancreatitis. *Acta Chir. Scand.*, Suppl. 417, 1971.
- 71) Storck G. : Experimental fat necrosis in the rat (I) Studies with the vital microscope, *Acta Chir. Scand.*, **138** : 69, 1972.
- 72) Storck G. et al. : Experimental fat necrosis in the rat (II). a histopathological study, *Acta Chir. Scand.*, **138** : 16 5, 1972.
- 73) Flock Å, et al. : Studies in fat necrosis (II), Early ultrastructural changes in rat adipose tissue during experimentally induced pancreatitis, *Acta Chir. Scand.*, **139** : 248, 1973.
- 74) N. O. Theve et al. : Studies in fat necrosis (II<sub>a</sub>) Plasma lipids in acute experimental pancreatitis in rats, *Acta Chir. Scand.*, **139** : 255, 1973.
- 75) Hallberg D. et al. : Studies in fat necrosis (III) On the aetiology of fat necrosis in induced pancreatitis in rats. *Acta Chir, Scand.*, **139** : 352, 1973.
- 76) Theve N. O. : Studies in fat necrosis (IV) Anastomosis between the abdominal cavities in rats with and without experimentally induced pancreatitis, *Acta Chir. Scand.*, **139** : 503, 1973.
- 77) Theve N. O. : Studies in fat necrosis (V) Effect of glucose and insulin on fat necrosis in rats with experimental pancreatitis, *Acta Chir. Scand.*, **139** : 507, 1973.